

氏 名 小山 総市朗

学位(専攻分野) 博士(理学)

学位記番号 総研大甲第 1852 号

学位授与の日付 平成28年3月24日

学位授与の要件 生命科学研究科 生理科学専攻
学位規則第6条第1項該当

学位論文題目 Study of transcranial direct current stimulation toward
clinical application

論文審査委員 主 査 教授 南部 篤
教授 定藤 規弘
教授 柿木 隆介
教授 寶珠山 稔 名古屋大学

論文内容の要旨
Summary of thesis contents

The main purpose of rehabilitation medicine is to enhance acquisition and/or reacquisition of motor skills and reduce excessive pain sensations after various central nerve injuries. Transcranial direct current stimulation (tDCS), a neuroscience-based approach, is a novel rehabilitation tool for non-invasively modulating cortical excitability. Although the neural mechanisms are not yet completely clear, tDCS not only alters the spontaneous firing rate of neurons in the stimulated cerebral cortex by altering the resting membrane potential, but also helps to produce transient neuroplastic changes by altering synaptic function. In addition to inducing these neurophysiological changes, tDCS can influence motor learning, motor memory consolidation, and sensory sensation, as well as suppress pain sensations, in healthy subjects and patients with central nerve injury. Thus, tDCS could potentially enhance the therapeutic effect of conventional rehabilitative approaches. In order to consolidate a novel rehabilitation approach, further studies should test novel tDCS protocols with the goal of optimizing clinical applications of tDCS. The two major objectives of this project were to examine the effects of tDCS on motor skill acquisition and pain sensation, from the standpoint of clinical applications. To achieve these objectives, I conducted a behavioral study and a neurophysiological study.

In the first study, I sought to elucidate the effect of tDCS on motor skill acquisition. Motor performance is improved with repetitive practice (i.e., online process), and is subsequently stabilized or improved without additional (i.e. consolidation or off-line process). The purpose of rehabilitation is not only to improve motor skills by practice; it is also important that the practiced motor skills can be maintained for a long period of time. To explore these concepts, 28 healthy subjects (age = 25.2 ± 2.7 years) participated in an experiment with a single-blind, sham-controlled, between-group design. Fourteen subjects practiced a ballistic movement with their left thumb during dual-hemisphere tDCS. Subjects received 1 mA anodal tDCS over the contralateral primary motor cortex and 1 mA cathodal tDCS over the ipsilateral primary motor cortex for 25 min during the training session. The remaining 14 subjects underwent identical training sessions, except that dual-hemisphere tDCS was applied for only the first 15 s (sham group). All subjects performed the task again at 1 h and 24 h later. Primary measurements examined improvement in peak acceleration of ballistic thumb movement at 1 h and 24 h after stimulation. The improvement in peak acceleration was significantly larger in the tDCS group ($144.2 \pm 15.1\%$) than in the sham group ($98.7 \pm 9.1\%$) ($p < 0.05$) at 24 h, but not 1 h, after stimulation. The results of the first study indicated that dual-hemisphere tDCS over primary motor

(別紙様式 2)
(Separate Form 2)

cortex enhanced acquisition of ballistic thumb movements in healthy adults.

The second study was aimed at elucidating the effect of tDCS on brain activation following noxious stimulation, with the goal of evaluating the possible benefits of tDCS on moderate pain. Although previous studies reported that transcranial magnetic stimulation over the opercular somatosensory region, which is among the most common cortical areas to be activated bilaterally by noxious pain stimuli, can modulate pain sensation, the effects of tDCS over this region require clarification. To objectively quantify the effects of tDCS on noxious stimuli, I utilized magnetoencephalography. Twelve healthy male subjects (age = 28.2 ± 2.6 years) participated in a study with a single-blind, sham-controlled, cross-over trial design. The three tDCS conditions investigated included left cathodal/right anodal tDCS, left anodal/right cathodal tDCS (2 mA, 12 min each), and sham tDCS (2 mA, 15 sec). The center of each of two stimulation electrodes was placed over one of the two bilateral opercular somatosensory regions. Somatosensory-evoked magnetic fields following noxious intra-epidermal electrical stimulation to the left index finger were recorded pre- and post-tDCS. The two anodal ("real") interventions significantly decreased the activity of the opercular somatosensory region associated with somatosensory-evoked magnetic fields following noxious intra-epidermal electrical stimulation ($p < 0.05$), whereas sham tDCS did not ($p > 0.05$). The results of the second study indicated that the opercular somatosensory region is a potential tDCS target area for pain mitigation.

Together, these findings suggest that tDCS might enhance the therapeutic effect of conventional rehabilitative approaches in patients with motor dysfunction and pain.

Summary of the results of the doctoral thesis screening

頭皮上から経頭蓋的に脳に対して 1-2 mA 程度の弱い直流電流を流すことにより、神経活動を修飾出来ることが知られている（直流電気刺激法：transcranial direct current stimulation, tDCS）。出願者は、tDCS の脳卒中回復時のリハビリテーションなどへの臨床応用を目指して、tDCS が運動技能獲得と疼痛に及ぼす影響を明らかにするため、ヒトを用いて行動実験と神経生理学的実験を行なった。

1、運動技能獲得に対する tDCS の促進効果

これまで一次運動野（primary motor cortex, M1）に対する tDCS は、運動学習中の成績促進が報告されているものの、リハビリテーションにおいて重要である運動技能の定着化に対する効果は明らかにされていなかった。そこで本研究では運動学習中に M1 に対して tDCS を行い、学習後の技能定着が促進されるか検討した。研究は健常成人 28 名を対象として、被験者盲検、偽刺激対照、群間比較デザインを用いた。被験者は tDCS の刺激条件によって 2 群に分けられ、連続する二日間の実験に参加した。被験者は初日に左母指の屈曲運動技能を学習し、学習から 1 時間後また 24 時間後に再度同じ課題を実施した。tDCS は初日の運動学習中に実施した。電極は陽極を右 M1 直上、陰極を左 M1 直上に貼付した。刺激群の 14 名は刺激強度 1 mA で 25 分間刺激し、偽刺激群は刺激群と同じ電極配置で最初の 15 秒間のみ 1 mA で刺激した。母指の屈曲運動の最大加速度を解析指標とした。その結果、母指の屈曲運動技能の定着は、練習から 1 時間後では両群で有意差を認めず、24 時間後では刺激群が偽刺激群よりも有意に向上した ($p < 0.05$)。この結果は、M1 に対する tDCS は 24 時間後の運動技能の定着化を促進する事を示している。

2、疼痛に対する tDCS の抑制効果

疼痛刺激によって活動する頭頂弁蓋部に対して経頭蓋磁気刺激を加えると、疼痛が抑制されることが知られているが、これまで tDCS の効果は明らかにされていなかった。そこで本研究では頭頂弁蓋部に対して tDCS を行ない、疼痛刺激によって誘発される脳活動が抑制されるか脳磁図を用いて検討した。研究は健常成人 12 名を対象として、被験者盲検、偽刺激対照、クロスオーバー比較デザインを用いた。被験者は 3 種類の tDCS 条件全てに参加した。tDCS 条件は①左弁蓋部陽極刺激と右弁蓋部陰極刺激 (LA/RC)、②左弁蓋部陰極刺激と右弁蓋部陽極刺激 (LC/RA)、③偽刺激とした。LA/RC と LC/RA 条件は刺激強度 2 mA で 12 分間刺激し、偽刺激条件は同じ電極配置で最初の 15 秒間のみ 2 mA で刺激した。表皮内電気刺激によって誘発される弁蓋部の脳磁場を、tDCS の刺激前後で計測し解析指標とした。その結果、LA/RC と LC/RA の両条件において両側弁蓋部の脳磁場強度が有意に減少し ($p < 0.05$)、偽刺激では有意な変化を認めなかった。この結果は、弁蓋部が tDCS を用いた疼痛抑制の刺激領域として有用である可能性を示している。

出願者は、M1 に対する tDCS が運動技能の定着化を促進すること、弁蓋部に対する tDCS が疼痛抑制効果を示すことなどを明らかにした。これらの研究は、tDCS の有用性を実験的に示したものであり、臨床的にも有用であると考えられる。以上の結果から、本研究は学位論文として十分な内容を有しているものと、審査委員会において全員一致で判断した。